

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIVATES
CURSO DE FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS INDICATIVOS DA
QUALIDADE DE AMOSTRAS DE MINOXIDIL SOLUÇÃO CAPILAR DE
ORIGEM MAGISTRAL**

Karen Nicolau Dartora

Lajeado, novembro de 2016

Karen Nicolau Dartora

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS INDICATIVOS DA
QUALIDADE DE AMOSTRAS DE MINOXIDIL SOLUÇÃO CAPILAR DE
ORIGEM MAGISTRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, do Curso de Farmácia, do Centro Universitário UNIVATES, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Vidor Contrí

Lajeado, novembro de 2016

**Avaliação de parâmetros físico-químicos indicativos da qualidade de amostras
de minoxidil solução capilar de origem magistral**

Karen Nicolau Dartora¹ & Renata Vidor Contri²

¹ Acadêmica do curso de graduação de Bacharel em Farmácia do Centro

Universitário Univates, Lajeado, RS, Brasil.

² Professora do curso de graduação de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário

Univates, Lajeado, RS, Brasil.

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo avaliar parâmetros físico-químicos indicativos da qualidade de soluções capilares de minoxidil 5% (A, B e C) de origem magistral, comparando estes com os resultados obtidos para a formulação industrializada. Foram realizados testes organolépticos, comparação das doses indicadas e avaliação do pH, densidade, teste de centrifuga e teor de ativo, este último conforme a USP 39. Em relação ao pH, as amostras magistrais, compostas de minoxidil sulfato, apresentaram valores de pH consideravelmente menores que a industrializada, composta de minoxidil base. Para o teste de densidade, as amostras com maior percentual alcoólico (B e C) apresentaram menor densidade. No teste de centrifuga, nenhuma amostra apresentou alterações. Na avaliação do teor, apenas a amostra industrializada apresentou percentual de ativo dentro do esperado, indicando falta de correção durante a pesagem do ativo, por parte das farmácias magistrais. Por fim, observou-se que a dose indicada pelas farmácias magistrais não correspondeu à dose indicada através da bula do industrializado. Os resultados do estudo apontam que há falhas nas farmácias de manipulação analisadas em relação à manipulação e indicação de uso das soluções capilares de minoxidil sulfato, acarretando em baixa dose do produto e, conseqüentemente, podendo apresentar falta de efetividade no tratamento da alopecia.

Palavras-chaves: Alopecia, Minoxidil, Medicamentos manipulados, Boas práticas de manipulação, Controle de qualidade.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate physicochemical parameters indicative of the quality of magistral capillary solutions of 5% minoxidil (A, B and C), comparing the results with the ones obtained for the industrialized formulation. Organoleptic tests, comparison of the indicated doses and evaluation of the pH, density, centrifuge test and active content according to USP 39 were performed. Regarding pH values, the magistral samples, composed of minoxidil sulphate, presented considerably more acid pH, compared to the industrial sample, composed of minoxidil base. For the density test, the samples with the highest alcohol percentage (B and C) presented lower density. In the centrifuge test, none of the samples showed changes. Considering the drug content test, only the industrialized sample showed drug percentage within the expected, indicating lack of correction during the drug weighting in the magistral pharmacies. Furthermore, it was observed that the dose indicated by the magistral pharmacies analyzed did not correspond to the dose indicated by the industry. The results indicate that there is a failure in the magistral pharmacies in relation to the manipulation and use indication of the minoxidil capillary solutions, causing a low dose of the product and, consequently, leading to lack of effectiveness in the alopecia treatment.

Keywords: Alopecia, Minoxidil, Medicines handled, Good handling practices, Quality control.

1INTRODUÇÃO

Alopecia, popularmente conhecida como calvície, é caracterizada pela queda dos pêlos e/ou cabelos do corpo. É uma doença dermatológica inflamatória crônica que atinge os folículos pilosos (SAMPAIO & RIVITTI, 2008). Sua etiologia e desenvolvimento não são totalmente conhecidos, porém, pode originar-se de fatores genéticos, ambientais e/ou desordens autoimunes. Apesar de apresentar poucos efeitos nocivos ao organismo, a alopecia pode acarretar em problemas psicológicos como ansiedade e depressão (REBELO, 2015).

Historicamente, a queda de cabelo era um atributo predominantemente do sexo masculino, mas atualmente atinge as mulheres quase na mesma proporção. Os diferentes tipos de alopecias desenvolvem características diferentes e precisam de tratamentos específicos, mediante a causa que as motivou (PEREIRA *et al.*, 2007).

Existem dois tipos de alopecia, as congênitas, que estão aliadas a síndromes e malformação genética e as adquiridas que são as mais comuns e que normalmente aparecem ao longo da vida do indivíduo. As alopecias adquiridas ainda são subdivididas em diversos tipos, dentre os mais comuns destacam-se: a alopecia androgenética, a qual é causada por fatores genéticos e hormônios andrógenos e seus metabólitos; a alopecia areata com causa multifatorial, porém com evidências de componentes autoimunes e genéticos; e a alopecia involutiva que ocorre sempre após os 50 anos de idade, considerada alopecia senil ou da senescência (HANNEKEN *et al.*, 2003; SAMPAIO & RIVITTI, 2008; RIVITTI, 2005; REBELO, 2015).

Um dos principais ativos utilizados para o tratamento da alopecia é o minoxidil, o qual tem se mostrado efetivo frente a diversos tipos da patologia. O minoxidil age como um dilatador periférico sendo inicialmente indicado como agente hipotensor em pacientes com hipertensão refratária, de uso oral (BUHL *et al.*, 1990; ZAHEER *et al.*, 2012). No tratamento das alopecias ele é utilizado na forma de solução, e atua aumentando o fluxo sanguíneo do couro cabeludo e as mitoses

das células do folículo piloso, recuperando os cabelos em fase telógena e os mantendo na fase anágena por mais tempo (SIDDIRAJU & SAHITHI, 2014). O uso combinado com outros fármacos potencializa o seu efeito e traz melhores resultados para os pacientes em tratamento (SAMPAIO & RIVITTI, 2008). A forma farmacêutica mais utilizada é a solução capilar nas concentrações de 2% e 5%, tanto de origem industrial ou magistral, podendo ser aplicada até duas vezes ao dia (SIDDIRAJU & SAHITHI, 2014; ARONSON, 2016).

O minoxidil solução capilar de origem magistral, ou seja, preparado nas farmácias de manipulação pode ser uma boa opção para o paciente, pois além da personalização da concentração do ativo e dos componentes da formulação de acordo com as necessidades dos mesmos, apresenta custo mais acessível ao consumidor quando comparado com o industrializado (ALLEN, 2006; BONFILIO *et al.*, 2010).

Entretanto, considerando que as farmácias magistrais não precisam realizar tantos ensaios de controle de qualidade de seus produtos quanto às indústrias farmacêuticas, os produtos manipulados que chegam aos pacientes poderão apresentar desvios de qualidade afetando o seu efeito terapêutico bem como a sua segurança (BONFILIO *et al.*, 2010). A dose incorreta do medicamento pode levar à ineficácia terapêutica do produto manipulado ou pode ocasionar o aumento dos efeitos adversos e/ou tóxicos (FERREIRA, 2002).

Portanto, para que esta opção seja realmente vantajosa ao paciente, as farmácias de manipulação devem produzir produtos de qualidade, assegurando a eficácia e segurança aos consumidores. Para garantir a qualidade dos produtos manipulados, é necessário seguir as boas práticas de manipulação (BPM), bem como realizar testes físico-químicos de controle de qualidade de acordo com a forma farmacêutica. Para formulações líquidas, o aspecto, as características organolépticas, o pH e o volume devem ser analisados em cada fórmula produzida, já o teste de teor do princípio ativo deve ser avaliado, no mínimo, em uma das formulações produzidas na farmácia trimestralmente (BRASIL, 2007).

Em vista do exposto, este trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de amostras de minoxidil solução capilar de origem magistral, através de ensaios físico-químicos, em comparação ao medicamento referência. No estudo foram analisadas três amostras de minoxidil solução capilar a 5% de ativo de diferentes farmácias magistrais de uma cidade do Vale do Taquari no Rio Grande do Sul, em comparação com a amostra de minoxidil solução capilar industrializada, medicamento de referência. Foram avaliados o aspecto, a resistência à centrifugação, o pH, a densidade e o teor de minoxidil das amostras adquiridas, bem como foram comparadas as doses indicadas pela farmácia de manipulação e pela bula do medicamento industrializado. Também, foi avaliada a linearidade e especificidade do método analítico para quantificação do teor de minoxidil através da espectroscopia de absorção no ultravioleta.

2 METODOLOGIA

2.1 Materiais

As soluções capilares de minoxidil sulfato a 5% de origem magistral foram adquiridas em três farmácias de manipulação localizadas em uma cidade do Vale do Taquari no Rio Grande do Sul, representando 37,5% das farmácias de manipulação da cidade. As amostras foram identificadas como A, B e C. As soluções foram obtidas prontas para o uso e com o prazo de validade adequado. Como substância padrão para quantificação do teor de ativo, foi utilizado minoxidil base (Fragon, Brasil) e minoxidil sulfato (Fragon, Brasil). O medicamento referência (Aloxidil®, Theraskin, Brasil) produzido industrialmente foi adquirido para comparação com as amostras magistrais. O acondicionamento das amostras foi feito em local seco, em temperatura adequada e nas embalagens originais até o momento dos ensaios. A composição das formulações utilizadas está descrita na

tabela 1. Os demais insumos consumíveis utilizados foram metanol padrão analítico (Qhemis, Brasil), propilenoglicol (Delaware, Brasil) e água purificada.

TABELA 1 - Composição das formulações conforme declaração do fabricante.

Amostras	Propilenoglicol	Água	Etanol	Ativo
Amostra	NI	NI	NI	5 % de
referência				minoxidil
(R)				base
Amostra	3%	70%	30%	5% de
A				minoxidil
				sulfato**
Amostra	4 - 5%	30%	70%	5% de
B				minoxidil
				sulfato**
Amostra	10%	50%	50%	5% de
C				minoxidil
				sulfato**

* NI: Não informado; ** Rótulo contendo “minoxidil”, porém informado pelas farmácias que o ativo utilizado foi o minoxidil sulfato.

2.2 Comparação das dosagens indicadas

Para comparação das dosagens indicadas das formulações, foram avaliados os volumes correspondentes às dosagens indicadas pelas farmácias e pela bula do medicamento referência. Sendo assim, para as amostras magistrais foi pesada a quantidade de 20 gotas, a partir de um gotejamento com o conta-gotas na posição vertical (considerado o mais adequado para frascos com

conta gotas) bem como a partir de um gotejamento na horizontal (mais fácil de ser realizado pelo paciente). Para a amostra industrializada, foi pesada a quantidade de 6 jatos. O valor em massa foi convertido em volume utilizando a densidade das amostras, através da equação abaixo.

$$v = \frac{m}{p}$$

Sendo: m = massa em gramas; p = densidade de massas da amostra.

2.3 Caracterização físico-química

Tanto para a forma industrializada quanto para as formas magistrais de minoxidil solução capilar 5 %, foram avaliadas as características organolépticas, a resistência à centrifugação, o pH, a densidade e o teor de fármaco. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

2.3.1 Características organolépticas

As soluções são formas farmacêuticas líquidas que devem apresentar homogeneidade e limpidez, não podendo apresentar separação de fases, turbidez ou precipitação na solução (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Foram avaliadas a homogeneidade, coloração, transparência, odor e a viscosidade aparente das amostras magistrais e industrializada.

2.3.2 Resistência à centrifugação

O teste de centrifugação é utilizado para prever possíveis instabilidades na formulação como, por exemplo: precipitações, separação de fases, coalescência, entre outras. Neste teste é provocado o movimento das partículas ou gotículas presentes em um meio líquido ou semissólido, simulando o aumento da gravidade e provocando estresse na amostra (BRASIL, 2004).

As amostras das soluções magistrais e industrializadas foram acondicionadas em tubos falcon e centrifugadas a 3000 rpm por 30 minutos (BRASIL, 2004). Após, foram analisadas

visualmente, comprovando se houve ou não alterações. A incorreta solubilização do fármaco pode levar a formação de precipitados no produto.

2.3.3 pH

O potencial de hidrogênio ou hidrogeniônico (pH) indica quão ácida ou alcalina é uma solução. A escala vai de 1 para ácidos e 14 para básicos, sendo o pH 7 classificado como neutro (BRASIL, 2008).

Para a determinação do pH, utilizou-se o peagâmetro previamente calibrado. As soluções capilares foram colocadas em contato com o eletrodo, aguardando a leitura do pH. Foram realizadas três leituras sucessivas para cada formulação, de forma a não haver diferença maior que 0,05 nas medidas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O valor de pH também foi avaliado através de fitas indicadoras, sendo este o método mais utilizado em farmácias de manipulação para o controle dos produtos líquidos e semissólidos.

2.3.4 Densidade

A avaliação da densidade normalmente é representada pela relação entre a massa de uma substância e o volume que ela ocupa a uma mesma temperatura, esta relação é chamada de densidade de massa (BRASIL, 2008). A densidade relativa, comumente aplicada para líquidos, é calculada através da relação da massa de uma substância e de igual volume de água na mesma temperatura. Essa densidade pode ser medida através de picnômetro, balança hidrostática ou densímetro. Usa-se a densidade relativa para calcular a densidade de massa (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para a determinação da densidade relativa foi utilizado um picnômetro com capacidade de 5 mL, previamente calibrado, limpo e seco. Inicialmente, as formulações e uma amostra de água

purificada foram ambientadas a uma temperatura de 25°C. O picnômetro vazio foi pesado e, após, este foi enchido com água purificada, removido o excesso ao colocar a tampa e pesado novamente. Com o mesmo picnômetro, limpo e seco, foi repetido o processo com as amostras. Foi calculada a densidade de massa através da seguinte equação:

$$d_{25}^{25} = \frac{M2 - M1}{M3 - M1}$$

Sendo: M1= Peso do picnômetro vazio; M2 = Peso do picnômetro com a amostra; M3= Peso do picnômetro com a água.

Para a determinação da densidade de massa (p), foi utilizada a seguinte equação:

$$p_{25} = d_{(água)} \times d_{25}^{25} + 0,0012$$

Sendo: $d_{(água)}$ = densidade da água a temperatura de 25°C; d_{25}^{25} = densidade relativa à 25°C.

O teste da densidade para líquidos ou semissólidos pode indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis da formulação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Assim sendo, como a solução capilar de minoxidil é hidroalcoólica, a determinação da densidade pode indicar a quantidade de etanol na formulação.

2.3.5 Teor de minoxidil

As técnicas espectrofotométricas são baseadas na absorção da energia eletromagnética por moléculas dependentes da sua estrutura, espessura e concentração. Esse método foi baseado na lei de Lambert-Beer onde a absorbância é resultante da concentração da amostra. De acordo com o intervalo de frequência da energia eletromagnética aplicada, a espectrofotometria de absorção pode

ser dividida em ultravioleta, visível e infravermelho, podendo ser utilizada como meio de identificação e quantificação de substâncias (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para a quantificação do minoxidil, foi utilizado o método de espectrofotometria no ultravioleta, medindo as absorbâncias das soluções obtidas da amostra padrão e das amostras de solução capilar em 285 nm, conforme método previamente validado conforme as diretrizes do ICH (*International Conference on Harmonization*) (ZAHEER *et al.*, 2012). Para confirmar a adequabilidade do método, foram previamente avaliadas a linearidade na faixa de 3-15 µg/ml e a especificidade do método, fazendo leitura da absorbância do placebo (solução contendo os adjuvantes, porém sem conter o fármaco).

As amostras de minoxidil base e minoxidil sulfato foram pesadas e diluídas, a uma concentração de 7µg/ml, em metanol (primeira diluição) e água purificada (segunda diluição), sendo realizada a leitura da última diluição em espectrofotômetro previamente zerado com água purificada (ZAHEER *et al.*, 2012). Para a determinação da concentração real do padrão, foi realizada a correção conforme o teor apresentado no laudo do fabricante e conforme a umidade da matéria-prima.

Já para as amostras de solução capilar contendo 5% de minoxidil, foram pipetados 1,4 mL da amostra para um balão volumétrico de 100mL contendo de 10mL de metanol, o qual foi colocado em banho de ultrassom por 5 minutos, sendo aferido o volume com água purificada (primeira diluição). Desta solução, 1mL foi transferido para um balão de 100mL e diluído em água purificada para atingir a concentração de 7µg/ml de minoxidil (segunda diluição) de acordo com o declarado na embalagem. Da mesma forma, foi realizada a leitura da última diluição em espectrofotômetro previamente zerado com água purificada (ZAHEER *et al.*, 2012). A concentração das amostras foi calculada através da seguinte equação:

$$\frac{C_p}{C_a} = \frac{A_p}{A_a}$$

Sendo: C_p = Concentração do padrão; A_p = Absorbância do padrão; C_a = Concentração da amostra; A_a = Absorbância da amostra.

Os valores obtidos de concentração das amostras foram comparados ao valor da concentração real do padrão, obtendo-se o valor do teor em porcentagem. As amostras consideradas aprovadas foram aquelas que apresentaram doseamento de 90% a 110% do valor descrito no rótulo, conforme a Farmacopeia Americana 39 (USP 39).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Composição das formulações

A solução capilar de origem industrial é composta pelo ativo minoxidil base, propilenoglicol utilizado como co-solvente e por um veículo hidroalcoólico. O ativo minoxidil, na forma base é quimicamente apresentado como 3-óxido-2,4-diamino-6-pipedinopirimidina ($C_9H_{15}N_5O$), com peso molecular de 209,25g/mol. É um sólido de coloração branco cristalino ou quase branco, solúvel em soluções ácidas e propilenoglicol, pouco solúvel em alcoois e insolúvel em água, acetona e soluções alcalinas (MARTINDALE, 2005; SOUSA *et al.*, 2009).

Já as soluções magistrais são formulações compostas pelo ativo minoxidil sulfato, por propilenoglicol e por veículo hidroalcoólico. O minoxidil sulfato utilizado pelas farmácias de manipulação é um sal ($C_{16}H_{30}N_{10}O_2 \cdot H_2SO_4$) apresentando peso molecular de 516,58 g/mol. Em virtude da estrutura química, a solubilidade do ativo é favorecida, sendo altamente solúvel em água e etanol, assim a manipulação da solução é facilitada e conseqüentemente o percentual do co-solvente, propilenoglicol pode ser diminuído na formulação (FERREIRA, 2006).

3.2 Comparação das dosagens indicadas

Foi avaliado o volume de solução a ser aplicada no couro cabeludo de acordo com a dosagem indicada pelo fabricante em gotas (utilizando o conta-gotas na posição vertical e horizontal) ou em jatos. Os resultados estão descritos na tabela 2.

TABELA 2: Volume de solução a ser aplicada no couro cabeludo de acordo com a dosagem indicada pelo fabricante.

Amostras	6 jatos	20 gotas (gotejamento vertical)	20 gotas (gotejamento horizontal)
Amostra R	1,0683±0,0915mL	-	-
Amostra A	-	0,5831±0,0258mL	0,7386 ±0,0574mL
Amostra B	-	0,4773±0,0214mL	0,5435 ±0,0349mL
Amostra C	-	0,489 ±0,0308mL	0,6490 ±0,0624mL

De acordo com as orientações encontrado na bula do medicamento referência, o medicamento deverá ser aplicado com 6 jatos, o qual corresponderia a quantidade de 1 mL. No teste, a solução capilar referência apresentou quantidade próxima ao indicado pelo fabricante.

Para os manipulados foi seguida a orientação da farmácia de manipulação, onde a dose usual era de 20 gotas/dia. Observou-se que na posição horizontal todos os produtos manipulados levaram a quantidades maiores de solução do que na posição vertical, porém nenhuma das duas formas de gotejamento alcançou o volume do medicamento referência.

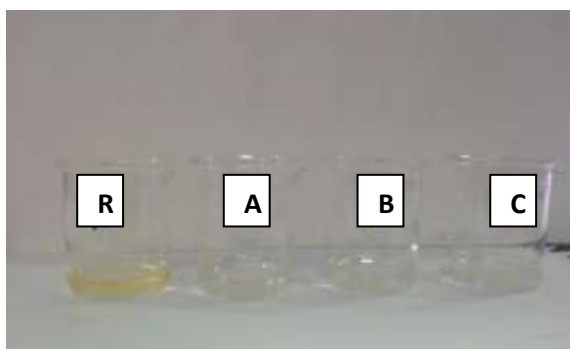
A falta de padronização do número de gotas por mL das soluções produzidas nas farmácias de manipulação pode ter sido fator para a diferença nas quantidades da dose. Por se tratar de uma solução com alto teor de etanol, a quantidade de gotas por mL altera conforme o percentual do constituinte e também de acordo com os demais insumos presentes na fórmula. Nota-se que o produto manipulado A apresentou maior volume em 20 gotas do que a solução B e C as quais possuem maior quantidade de etanol na sua formulação. A solução C apresentou maior volume em relação à solução B que dentre eles é o manipulado com maior percentual de etanol.

Segundo o estudo de Ferraz e colaboradores (2009), diferentes graduações alcoólicas em diferentes temperaturas mudam significativamente o volume de uma gota, sendo imprescindível a padronização das cânulas para garantir a precisão durante seu uso (FERRAZ *et al.*, 2009).

Ao avaliar a quantidade (em miligramas) de minoxidil em cada dosagem considerando a concentração de ativo descrito no rótulo (50mg/mL), observa-se que 6 jatos da solução industrializada correspondem a 53,41mg de minoxidil, enquanto que 20 gotas das soluções magistrais correspondem a 29,15 mg na posição vertical e 36,93 mg na posição horizontal (amostra A); 23,86 mg na posição vertical e 27,17 mg na posição horizontal (amostra B); e 24,46 mg na posição vertical e 34,45 mg na posição horizontal (amostra C). A dosagem indicada do produto industrializado corresponde, portanto a uma considerável maior quantidade de fármaco em relação aos magistrais. Ainda deve-se considerar que a bula descreve que o medicamento industrializado pode ser aplicado até 2 vezes ao dia, sendo que as três farmácias de manipulação indicaram a aplicação de 20 gotas/dia.

3.3 Avaliação das características organolépticas, pH, densidade e resistência à centrifugação

As amostras manipuladas e a amostra industrializada foram avaliadas conforme as características organolépticas, o pH, a densidade, e a resistência a centrifugação, estando os resultados descritos na figura 1 e tabela 3.

FIGURA 1: Amostras de minoxidil solução capilar avaliadas**TABELA 3 – Características físico-químicas das formulações.**

Testes	Amostra R	Amostra A	Amostra B	Amostra C
Cor	Amarelo claro	Incolor	Incolor	Incolor
Homogeneidade	Homogênea com algumas bolhas de ar	Homogênea	Homogênea	Homogênea
Transparência	Límpido	Límpido	Límpido	Límpido
Odor	Característico de etanol e propilenoglicol	Característico de etanol e levemente de propilenoglicol	Característico de etanol	Característico de etanol
Viscosidade aparente	Baixa a média	Baixa	Baixa	Baixa
pH (eletrodo/fita)	8,04±0,0208 /6,0	2,61±0,0153/4,0	2,80±0,0153/4,0	2,78±0,0115/4,0
Densidade (g/mL)	1,0039±0,0017	0,9813±0,001	0,9103±0,0008	0,9208±0,0006
Resistência á Centrifugação	Não houve precipitado	Não houve precipitado	Não houve precipitado	Não houve precipitado

Os ensaios organolépticos são utilizados para detectar características próprias dos produtos. Tais características podem ser detectáveis pelos órgãos dos sentidos, como o aspecto, cor, odor, sabor e tato, e ainda elas podem indicar, de imediato, a qualidade da amostra, como por exemplo, se há separação de fase, turbidez e precipitações de partículas sólidas (BRASIL, 2008). A amostra analisada deve ser comparada sempre com uma amostra padrão, neste caso foi utilizada a amostra industrializada como amostra padrão para as amostras magistrais.

Em relação à coloração, a amostra referência apresentou coloração amarelo claro, enquanto as amostras magistrais apresentaram-se incolores, conforme figura 1. Isto pode ser justificado pela coloração do minoxidil na forma de base, utilizado na solução industrial, que é um pó levemente amarelado e quando solubilizado torna a solução amarela translúcida. Já as amostras magistrais são constituídas com o minoxidil sulfato, o qual apresenta coloração branca e quando dissolvido torna-se incolor.

Tanto as soluções magistrais como a industrializada apresentaram-se homogêneas e límpidas, porém a solução referência apresentou bolhas de ar. Devido à embalagem da solução referência ser composta por um spray, a solução é lançada para fora ocorrendo à incorporação de ar, podendo ter sido o fator para a formação das bolhas.

A amostra de referência e o manipulado A apresentaram odor característico de propilenoglicol e etanol, enquanto que nos manipulados B e C apenas odor de etanol foi percebido. Isso se deve, provavelmente, ao fato da amostra A apresentar menor percentual de etanol na sua formulação, deixando o co-solvente propilenoglicol mais perceptível. Já as amostras B e C possuem maior percentual de etanol, dificultando a percepção do co-solvente. A solução referência, por ser composta de minoxidil base, supostamente necessita de uma maior quantidade de propilenoglicol para solubilização do ativo, quando comparado com as formulações magistrais que utilizam minoxidil sulfato (SOUSA & CAVALHEIRO 2009; FERREIRA, 2006), por isso o odor do co-solvente esteve mais presente na amostra R do que na amostra A. Também em virtude do

propilenoglicol ser uma matéria-prima levemente viscosa é que foi observada maior viscosidade da solução referência em relação as demais amostras analisadas.

Referente ao pH das soluções, nota-se que as amostras A, B e C apresentaram pH ácido, enquanto a amostra referência apresentou pH básico, isso devido a diferença estrutural na molécula do ativo utilizadas por elas. A matéria-prima minoxidil sulfato, utilizada pelas farmácias magistrais, ao ser solubilizada apresenta pH reduzido, conferindo caráter ácido para a solução, conforme descrito no laudo da matéria-prima. Porém, devido ao pH tão baixo desse produto, algumas reações adversas podem surgir ao longo do tratamento, como por exemplo, dermatites, descamação, irritação (SILVA,2007).

A densidade da solução de minoxidil pode estar relacionada com a quantidade de etanol da formulação. Portanto, observa-se que a amostra B, com maior quantidade de álcool, apresentou menor densidade, a amostra C, com solução hidroalcoólica de 50%, apresentou densidade intermediária e a amostra A apresentou maior densidade e menor percentual de álcool na formulação. De acordo com o Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira de 2012, quanto maior o percentual etanólico menor será a densidade (BRASIL, 2012). Como não se sabe a quantidade de etanol na formulação industrializada, supõe-se, pela densidade apresentada, que a concentração de etanol neste produto seja pequena em comparação aos manipulados. Ainda, é possível supor que o valor de densidade observado para a amostra referência esteja relacionado com a quantidade de propilenoglicol, o qual apresenta densidade em torno de 1,035 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) e provavelmente esteja em grande proporção na formulação.

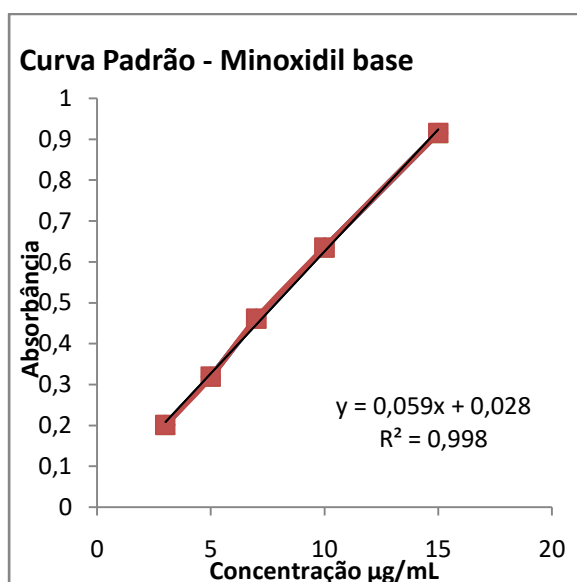
Em relação ao teste de centrifugação nenhuma das amostras apresentaram sinais de instabilidade ao final do ensaio, indicando que os produtos possuem tendência de se manter estáveis fisicamente ao longo do armazenamento, devido à adição do co-solvente.

3.5 Avaliação do teor de minoxidil em comparação ao declarado

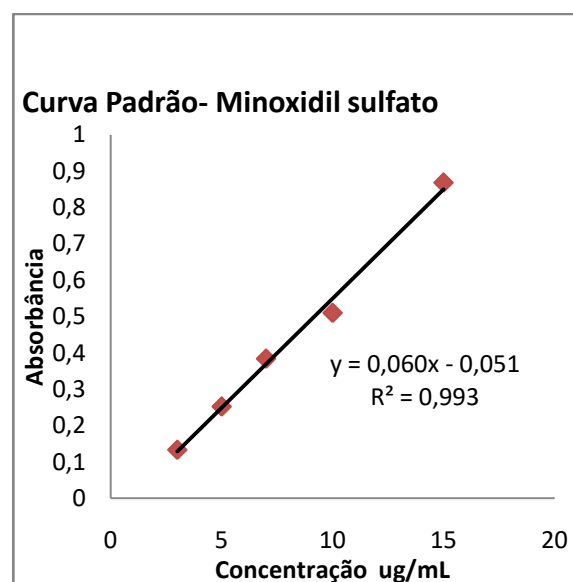
O método analítico apresentou linearidade e especificidade adequada para avaliação do teor de minoxidil, uma vez que uma solução composta de água, etanol e propilenoglicol não apresentou absorvância a 285 nm e observou-se valores de coeficiente de correlação maior que 0,99 (FIGURA 2).

Figura 2: Curva de calibração a partir de minoxidil base (a) e minoxidil sulfato (b) nas concentrações de 3-15 µg/ml com leitura de absorvância à 285nm.

a)



b)



Com relação à análise das amostras, para cada leitura de absorvância foi calculado o percentual de ativo e posteriormente foi realizada a média das três leituras de cada amostra. Considerando o padrão de minoxidil base, a amostra referência apresentou o percentual de $98,19\% \pm 0,9050$ de ativo, enquanto as amostras magistrais apresentaram percentuais de $79,39\% \pm 1,0498$ (A), $75,92\% \pm 1,0498$ (B) e $68,98\% \pm 0,5023$ (C). Conforme a USP 39, apenas a amostra referência apresentou concentração dentro do parâmetro, considerando-a aprovada. Já considerando o padrão de minoxidil sulfato, a amostra A apresentou o percentual do ativo de

95,31%±1,0267, a amostra B de 91,14%±1,0267 e a amostra C de 82,46%±0,6004. Considerando a especificação da USP 39, as amostras A e B estariam aprovadas, enquanto a C não atingiu o limite mínimo de ativo.

Porém ao utilizar um sal ou éster de uma matéria-prima ao invés de sua base, deve-se realizar o cálculo do fator de equivalência (FEq), utilizando o equivalente grama das substâncias envolvidas (Equivalente grama do sal ou éster / Equivalente grama da base). O valor obtido é multiplicado por aquele que deveria ser pesado do ativo na forma de base, obtendo a quantidade correta a ser pesada (BRASIL, 2016). Sendo assim, para atingir uma mesma concentração de ativo, a quantidade a ser pesada da matéria-prima na forma de sal ou éster deverá ser maior do que a quantidade da matéria-prima na forma de base. No caso do minoxidil o FEq seria de 1,2344, sendo que para 100mL de uma solução a 5% , a quantidade correta de minoxidil sulfato seria de 6,172g.

Posto isso, pode-se supor que a correção do Feq não foi realizada pelas farmácias magistrais, uma vez que a análise com o padrão de minoxidil sulfato não corrigido apresentou resultados adequados para duas das três farmácias. Outros fatores de desvio de qualidade também podem ter levado à baixa concentração de ativo das soluções, principalmente para a amostra C, como erro de pesagem, falta de calibração das balanças, armazenamento inadequado da matéria-prima, degradação do ativo, entre outros (SILVA, 2007).

No estudo de Bianchin e colaboradores (2012), foi apresentado registros de uma Unidade de Farmacovigilância (UFARM) sobre desvios relacionados a medicamentos, onde houve 152 queixas técnicas com suspeita de desvio de qualidade, e dentre elas as mais comuns foram de ineficácia terapêutica (32%), alterações físico-químicas (26 %) e relativas à embalagem (25 %) (BIANCHIN *et al.*, 2012). É interessante observar que o desvio mais frequente apresentado no estudo de Bianchin, também foi observado neste trabalho, onde tanto a falta de correção do ativo como a falta de padronização das cânulas utilizadas nas soluções magistrais aplicariam em baixa dose e consequentemente ineficácia terapêutica.

4 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo apontam que há falhas nas farmácias magistrais em relação à manipulação das soluções capilares analisadas. Uma é a suposta falta de correção de pesagem através do fator de equivalência, a qual resulta em baixa concentração de ativo e consequentemente pode vir apresentar falta de efetividade do medicamento no tratamento do paciente. Outra é a não padronização e a falta de testes de qualidade das cânulas, que pode diminuir ainda mais a quantidade de fármaco em cada aplicação. Em relação aos demais ensaios, as amostras apresentaram resultados diferentes dos observados para o produto referência, especialmente o valor de pH, em virtude da diferente forma do ativo utilizado, o que também poderá interferir na eficácia do medicamento.

Portanto conclui-se que há necessidade de uma maior fiscalização pelos órgãos competentes e pelos consumidores, a fim de restabelecer o compromisso das farmácias de manipulação com a produção de seus produtos, garantindo a qualidade e eficácia dos mesmos e as vantagens que eles poderão vir a apresentar frente ao medicamento industrializado. Diante disso, é que estudos como este se tornam cada vez mais necessários e de extrema relevância, servindo tanto para informar agentes fiscalizadores, farmácias de manipulação como também para conhecimento da população em geral.

5 REFERÊNCIAS

ALLEN, L.V. A importância da farmácia de manipulação nos tratamentos atuais. **Revista Anfamag**, ano XI, n 58, dezembro 2005/janeiro 2006, São Paulo,p 42-46.

ARONSON, Jeffrey K. Meyler's Side Effects of Drugs. Departamento de Atenção Primária à Saúde, Universidade de Oxford, Oxford, Reino Unido, 2016. 16ª Edição. Pg 1053-1056. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PdfExcerptURL&_imagekey=3-s2.0B9780444537171010908main.pdf&_piikey=B9780444537171010908&_cdi=313925&_orig=article&_zone=centerpane&_fmt=abst&_eid=3s2.0B9780444537171010908&_user=8509313&md5=38b5b1c7d400bdf0bcc423e4fa2&ie=/excerpt.pdf Acesso em outubro de 2016

BIANCHIN, Mariana Domingues; BLATT Carine Raquel; SOARES Alessandra de Sá; GUERREIRO, Clèmes Kulkamp. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, pg 491-498, 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/csc/v17n2/a22v17n2.pdf> Acesso em 11 de out. de 2016.

BONFILIO, Rudy; EMERICKB, Guilherme L.; JÚNIORC., Antônio N.; SALGADO, Hérica R. N. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p.653-664, jul./set. 2010. Disponível em: <http://inseer.ibict.br/rbsp/index.php/rbsp/article/viewFile/63/62>. Acesso em: 12 mar. 2016.

BRASIL. Comitê de Medicamentos e Produtos Magistrais Manual de Orientação ao Farmacêutico: Manual de Equivalência Sal/Base / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. São Paulo, 2016. Disponível em: http://portal.crfsp.org.br/documentos/crf/ManualdeEquivalenciaCRFSP_11.pdf Acesso em 21 de setembro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância (Anvisa), 2012. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/2012/FNFB%202_Revisao_2_CO FAR_setembro_2012_atual.pdf> Acesso em 21 de setembro de 2016.

BRASIL. **Cosméticos**: Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. v. 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, maio 2004.

BRASIL. Resolução RDC n. 67, de 9 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/res0067_08_10_2007.html>. Acesso em: 13 mar. 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**: Uma abordagem dos ensaios físicos e químicos. 2 Edição. Brasília: Anvisa, 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material/guia_cosmetico.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2016.

BRASIL. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos**. 1. ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011.

BUHL, A. E.; WALDON, D. J.; BAKER, C. A.; JOHNSON, G. A. **Minoxidil Sulfate Is The Active Metabolite That Stimulates Hair Follicles**. The Society For Investigative Dermatology, 1990.

FARMACOPEIA AMERICANA. U.S. Pharmacopeia, v. 39, p. 4898. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario-pc/Downloads/minoxidil%20USP%2039.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2016.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. v.1. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2016.

FERRAZ, Helena; CAMARGO, C. M. , SILVA, M. G. , FERRAZ, H. G. ; GUTIERREZ M. A. **Avaliação de diferentes acessórios gotejadores utilizados na preparação de medicamentos homeopáticos.** Rev. Bras. Farm., 90(2): 154-158, 2009 Rev. Bras. Farm., 90(2), 2009. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_154a158_avaliacao_gotejadores_237.pdf> .Acesso em 11 de novembro de 2016.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Manipulando Loções Capilares com Minoxidil a 5%. Dicas de Farmacotécnica.** Ano de 2006. Disponível em: <<http://www.ortofarma.com.br/site/Arquivos/6105/6105.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 2. ed. Juiz de Fora, 2002.

HANNEKEN, S.; RITZMANN, S.; NÖTHEN, M. M.; KRUSE, R. Androgenetic Alopecia. Currentaspects of a Common Phenotype. **Review German,Hautarzt.** 2003. PubMed PMID: 12942184. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942184>>. Acesso em: 07 mar. 2016.

MARTINDALE: The Complete Drug Reference. Swetmann, S. Editora: Pharmaceutical Press.

34 Edição, 2005. London – USA. Pág: 960 a 961.

PEREIRA, C. M.; AGUIAR, H. A.; FRANÇA, A. J.; SILVA, D. **Principais Ativos Cosméticos Utilizados no Tratamentos da Alopecia.** Univali, Itajaí-SC. Disponível em:

<<http://siaibib01.univali.br/pdf/Carlos%20Manoel%20Pereira%20e%20Hamilton%20Azevedo%20Aguiar.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2016.

REBELO, Ana Santos. **Novas Estratégias para o Tratamento de Alopecia.** Lisboa, 2015.

Disponível

em:<<http://recil.ulusofona.pt/bitstream/handle/10437/6180/TESE%20FINAL.pdf?sequence=1>>.

Acesso em: 25 fev. 2016.

RIVITTI, Evandro A. **Alopecia Areata:** Revisão e Atualização. An. Bras.Dermatol. Rio de Janeiro,

v. 80, n. 1, p. 57-68, jan./fev. 2005. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005000100009>. Acesso

em: 03 mar. 2016.

SAMPAIO, Sebastião A. P.; RIVITTI, Evandro A. **Dermatologia.** 3. ed. Artes Médicas: São

Paulo,2008.

SILVA, Ronaldo Ferreira da. **Indicadores de Desempenho em Sistemas de Garantia de**

Qualidade de Produção de Medicamentos uma Contribuição para Aplicação em Farmácias de

Manipulação. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2007.

SOUSA, R. A. de; CAVALHEIRO, E. T. G. Determinação de Minoxidil em Formulações Farmacêuticas Usando Permanganometria. **Eclética Química**, São Paulo, v. 34, n. 3, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/eq/v34n3/05.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2016.

ZAHEER, Zahid A.; MIRZA, Shahed; MOAZZAM, Ismail; SAYAD, Imran W. **UV-Spectrophotometric Determination of Minoxidil and its Application to the Assay in Pharmaceutical Dosage Forms**. Der Pharma Chemica, 2012.